Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. D. Plester

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR VERWENDUNG VON AUTOLOGEM KNORPELTRANSPLANTAT MIT HILFE DES GEWEBEKLEBERS HISTOACRYL IM MITTELOHR VON KANINCHEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
HEIDEROSE RUPP
aus Stuttgart - Bad Cannstatt

1978

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. D. Plester

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR VERWENDUNG VON AUTOLOGEM KNORPELTRANSPLANTAT MIT HILFE DES GEWEBEKLEBERS HISTOACRYL IM MITTELOHR VON KANINCHEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
HEIDEROSE RUPP
aus Stuttgart - Bad Cannstatt

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. med. H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter:	Professor Dr. med. E. Steinbach
	(Professor Dr. med. D. Plester)

Geschrieben und gedruckt bei Hans –Joachim Köhler - 7400 Tübingen - Neue Straße 11

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	LITERATURÜBERSICHT	2
2.1.	Geschichtlicher Überblick über die Mittelohrchirurgie	2
2.2.	Verschiedene Transplantate	3
2.2.1.	Alloplastisches Material	3
2.2.2.	Autoplastisches Material	4
2.3.	Gehörknöchelchenersatz durch Knorpel	4
2.3.1.	Anwendungsformen	5
2.3.2.	Kritische Stellungsnahmen	6
2.4.	Überblick über die Entwicklung der Gewebekleber	7
2.5.	Der Gewebekleber Histoacryl	8
2.5.1.	Nachteile des Klebstoffes	10
2.5.2.	Über den Abbau von Butyl-2-Cyanoacrylat	12
2.5.3.	Forderungen an den Klebstoff	13
2.5.4.	Indikationen von Histoacryl	14
2.5.5.	Über die Klebetechnik	14
3.	EIGENE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN	16
3.1.	Zur technischen Durchführung	16
3.1.1.	Versuchstiere	16
3.1.2.	Narkosetechnik	16
3.1.3.	Operationstechnik	17
3.1.4.	Anmerkung zum Knorpeltransplantat	18
3.1.5.	Histologische Technik	18
3.2.	Ergebnisse der autologen Knorpeltransplantationen mit Histoacryl	19
3.2.1.	Tabelle	22
3.3.	Diskussion der Ergebnisse	28

Seite

4. ZUSAMMENFASSUNG 30

5. LITERATURVERZEICHNIS 31

LEBENSLAUF

1. EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Problematik der Anwendung des Gewebeklebers Histoacryl in der Mittelohrchirurgie.

Die tierexperimentellen Versuche wurden an Mittelohren von Kaninchen gemacht.

Hierbei wurde die Gehörknöchelchenkette unterbrochen, Amboß und z. T. auch Hammer herausgelöst und autologer Knorpel eingesetzt und mit Hilfe des Klebers Histoacryl geklebt.

Im folgenden wird zuerst ein kurzer Überblick über die Entwicklung der Transplantationen, insbesondere der autologen Knorpeltransplantate und der Entwicklung der Klebstoffe gegeben.

Im Anschluß daran wird auf die Tierversuche mit Kaninchen eingegangen.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Geschichtlicher Überblick über die Mittelohrchirurgie

Die Versuche, Trommelfellperforationen zu verschließen und damit eine Gehörverbesserung zu erzielen, gehen bis ins 17. Jahrhundert zurück.
Markus Banzer hat bereits 1640 eine Methode gefunden zur Deckung von Trommelfellperforationen, wie BETOW (6) berichtet. Die Versuche mußten immer wieder scheitern, weil es noch keine Möglichkeit gab, Infektionen auszuschalten.
1879 versuchte BERTHOLD (5) zum ersten Mal den Verschluß einer Trommelfellperforation mit lebendem körpereigenem Material. Der Erfolg wurde aber wieder verhindert durch nachfolgende Infektionen.

Mit der Entdeckung der Antibiotika wurde es möglich, Mittelohreiterungen zu kontrollieren. Man erzielte dann durch plastische Operationen eine dauernde Hörverbesserung. Die Technik der Tympanoplastik wurde nach dem 2. Weltkrieg durch die Hilfe der Sulfonamid- und Penicillinpräparate voll entwickelt.
ZÖLLNER (93) und WULLSTEIN (91, 92) haben sich hierum besonders verdient gemacht. Auf ihre Bedeutung hat PLESTER (63) hingewiesen:

"Im Jahre 1953 verwandte WULLSTEIN zum ersten Male den Begriff 'Tympanoplastik'. Er verstand hierunter eine Vielzahl operationstechnische Maßnahmen zur Besserung oder zur Wiederherstellung des Hörvermögens bei allen Formen der nichtotosklerotischen Schalleitungsschwerhörigkeit, vor allem bei der chronischen Otitis media. Er entwarf 5 Typen der Tympanoplastik, die es erlauben, bei unterschiedlichem Ausmaß der Zerstörung oder Fehlentwicklung des Schalleitungsapparates ein funktionsfähiges Mittelohr wieder aufzubauen. Die systematische Darstellung des Eingriffes durch WULLSTEIN war entscheidend für die schnelle weltweite Verbreitung der Tympanoplastik."

Seit etwa 15 Jahren nimmt man zur Wiederherstellung der Schalleitungskette im Mittelohr verschiedene Transplantate.

2.2. Verschiedene Transplantate

Immer wieder wird in der Mittelohrchirurgie diskutiert welches Material oder Gewebe sich am besten für den plastischen Ersatz der Schalleitungskette eignet.
Außer Metalldraht und Kunststoff (Alloplastik) werden Gewebstransplantationen in ihren verschiedenen Formen durchgeführt (Auto-, Iso-, Homo- oder Homoio-, Hetero- oder Xenoplastiken).

2.2.1. Alloplastisches Material

Alloplastische Materialien sind anorganische körperfremde Materialien wie z.B. Draht (7, 56, 78) und Kunststoffe (34, 72, 77) sowie Kombinationen davon.
Es finden Kombinationen von Draht mit Knorpel (38) oder von Kunststoff mit Knochen (4) ihre Verwendung.
Bei der Wiederherstellung der Schallübertragungskette zwischen Trommelfell und ovalem Fenster kann das Trommelfell aber nur durch organisches Material ersetzt werden.
Schwierigkeiten hierbei sind die Befestigung des Implantates und die schlechte Einheilungstendenz, wenn keine organische Verbindung zwischen Implantat und Wirtsgewebe besteht.
TOBEK (80) berichtet 1962:
"Am wenigsten geeignet muß von vornherein und auf die Dauer gesehen die Interposition von Fremdmaterial erscheinen, denn ein Fremdkörper ruft immer eine Reizung des umgebenden Gewebes hervor.

Falls der Fremdkörper nicht ausgestoßen wird, kann es im günstigsten Fall nur zu einer narbigen Einbettung kommen, die den funktionellen Erfolg in Frage stellt".
LACHER (49) verwendet Polyäthylen und Teflon besonders bei Kontakten zum Trommelfell.
Die Transplantate sind aber in 65 % der Fälle abgestoßen worden, weshalb Kunststoffe von vielen Otologen verlassen wurden.

2.2.2. Autoplastisches Material

Material für die Autoplastik sind Knochenstücke vom planum mastoideum oder vom Beckenkamm, Knorpel vom Tragus oder aus dem Nasenseptum.
Wegen seiner Festigkeit, seiner anspruchslosen Ernährung und den geringen Umbauvorgängen wird dem Knorpel von PFALTZ et al. (61) der Vorzug gegeben.
Der Knorpel hat vorzügliche Eigenschaften; er ist ein anspruchsloses Gewebe, seine Konsistenz gibt die Voraussetzung für die Wiederherstellung der Schalleitungskette; er ist leicht zu entnehmen und mühelos zu bearbeiten.
KASTENBAUER (40, 41) hat folgendes nachgewiesen:
"Die Voraussetzung für eine funktionell verwertbare knöcherne Integration eines autogenen oder allogenen Gehörknöchelchens in die Schalleitungskette des Empfängers ist die osteogenetische Potenz des Transplantates, ebenso die der Paukenhöhle sowie die orthotope Transplantation des Ossikulums. Das Zusammenwirken dieser Faktoren ergibt als Summationseffekt einen tauglichen Einbau des Gehörknöchelchentransplantates in die Schalleitungskette".

2.3. Gehörknöchelchenersatz durch Knorpel

UTECH (81, 82) hat 1959 den Knorpel in die Mittelohrchirurgie eingeführt.
Danach wurde von vielen Autoren auf die Überlegenheit dieses Gewebes gegenüber alloplastischem Material (FARRIOR (22), SMYTH, GIBSON, ENGLAND, KERR (76), WEICHSELBAUMER (87) und AUSTIN (2)) z.B. gegenüber Polyäthylenröhrchen (SHEA and GLASSOCK (71) bzw. Teflonprothesen (ABOULKER et STERKERS (1)) hingewiesen. Sie erzielten hervorragende Ergebnisse durch die Anspruchslosigkeit dieses Gewebes.

2.3.1. Anwendungsformen

1959 verwandte UTECH (81, 82) autologes Knorpelgewebe zur plastischen Ersatzbildung von Teilen des Schalleitungsapparates.
In der Folgezeit gab es dann zahlreiche Verwendungsmöglichkeiten des Knorpels im Mittelohr, z.B. Steigbügelersatz (DUNCAN (18), JANSEN (36, 37)) zur Überbrückung eines Gehörknöchelchendefektes bei chronischer Mittelohreiterung (VENKER (83), SHEA and GLASSOCK (71), PRUVOT (65), GOODHILL (27)) und bei Schleimhautdefekten.
UTECH (81, 82) stellte fest, daß autologe Transplantate gut einheilen, und daß es zu keinen Nekrosen und Lappenperforationen kommt.

Nach 12-monatiger Verweildauer findet er nur geringe Umbauvorgänge. Bei einer histologischen Untersuchung nach 2 Jahren zeigen sich keine Resorptionserscheinungen. SALEN (68) findet seine elastischen Knorpeltransplantate makroskopisch unverändert. Im anhaftenden Perichondrium stellt er aber unterschiedlich starke Verhärtungen und Atrophie fest.
PFALTZ und PIFFKO (62) und HARRIS and GOODHILL (33) berichteten über einwandfrei erhaltene Knorpeltransplantate nach mehreren Jahren bei Menschen.
Sie beobachteten, daß autologe Knorpeltransplantate beim Menschen vital bleiben und die akustischen Funktionen der Gehörknöchelchen übernehmen.
2 Transplantate haben nach 6 bzw. 24-monatiger Verweildauer ihre äußere Form behalten.

2.3.2. Kritische Stellungsnahmen

Mit der zunehmenden Verwendung von Knorpeltransplantaten nehmen auch die kritischen Berichte an Zahl zu.
GERLACH (26) findet bei seinen Nachoperationen nach Knochen- und Knorpelverwendung "entweder gar nichts mehr oder in Resorption befindliche Teile".
BANDTLOW (3) erzielt anfänglich gute audiologische Ergebnisse nach Transplantation von Knorpelstücken.
Nach 3 Monaten tritt eine zunehmende Hörverschlechterung auf, die nach 6 Monaten den Grad des präoperativen Zustandes erreicht hat.

Die Nachoperationen zeigen, daß sich der Knorpel von Trommelfell und Gehörknöchelchen gelöst hat und nur noch Reste vorhanden sind.

Histologisch besteht eine vollständige Nekrose des Knorpels. BANDTLOW schlußfolgert, daß nur breit aufliegenden Knorpelspangen gerechtfertigt sind.
AUSTIN (2) entdeckt den Zusammenbruch der mit Knorpel wiederaufgebauten Gehörknöchelchenkette infolge von Resorptionsvorgängen.
Die Knorpelstücke zeigen ein Einsprossen von vitalen, neugebildeten Chondrozyten.
STEINBACH (77) berichtet über Befunde an autologen Knorpelstücken aus dem Tragus, die während einer späteren Mittelohroperation wegen Hörverschlechterung, wieder entfernt worden waren.
Mikroskopisch entdeckt er erhebliche Veränderungen der autologen Knorpeltransplantate.
Die Knorpelstücke zeigen mehr oder weniger große Bezirke devitaler Chondrozyten, die wahrscheinlich durch die ungenügende Ernährung per diffusionem entstanden sind.
Es sind z. T. nur noch kleine Inseln vitaler Chondrozyten sichtbar.

STEINBACH weist deshalb auf eine gewisse Zurückhaltung bei Verwendung von autologem Knorpel zur Rekonstruktion der Schalleitung hin.

Bei den Untersuchungen über das Verhalten von autologem Knorpelgewebe im Mittelohr von Kaninchen wurden von EITEL (20) folgende Ergebnisse festgestellt:
"Autologer Knorpel erscheint in großen Zonen vital und zeigt vereinzelte Zellproliferationen.
Die äußere Form und Festigkeit werden bei den autologen Knorpelspänen durch intensive Umbauvorgänge wie Resorption, Ersatz durch Bindegewebe, Einwachsen von Gefäßbindegewebssträngen und Bildung von Knochen unverändert".

2.4. Überblick über die Entwicklung der Gewebekleber

Die erste Synthese der Cyanoacrylate erfolgte 1949 durch ARDIS. Erst nahezu 10 Jahre später wurde die ungewöhnliche Klebekraft zufällig entdeckt, als bei einer Bestimmung des Brechungsindex die Refraktometerlinsen durch spontane Polymerisation unlösbar verklebten (COOVER).
Gewebekleber wurden dann zuerst in Tierversuchen erprobt und später auch klinisch bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen zur Vereinigung von Geweben herangezogen. Im Zuge der Tympanoplastik haben sich WATTSON and MAGUDA (86) und McKELZIE (43) verwendet.

Seit 1959 haben dann Wundkleber zum nahtlosen Wundverschluß Eingang in die Chirurgie gefunden (COOVER et al. (11), DUTTON (19)). Das Interesse an Klebstoffen als Nahtersatz erstreckte sich seitdem auf viele Gebiete der Chirurgie, insbesondere der Bauch- und Thoraxchirurgie, Urologie, Gefäß- und Neurochirurgie. Die Großzahl der Publikationen dokumentiert dies am besten (mehr als 60 bis 1967).

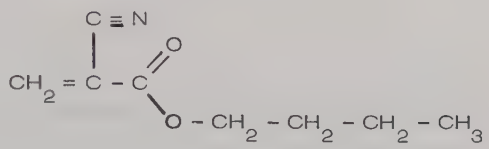
MIEHLKE (57) berichtete über den Ersatz der konventionellen Nervennaht durch eine Klebtechnik am Nervus recurrens und Nervus facialis, PFALTZ (59) über die operative Behandlung an Rhino- und Otoliquorrhoen durch Gewebekleber.

Von ELPERN and ELBROND (21) wurde zuerst der Aufbau und die Wiederherstellung von defekten Gehörknöchelchen mittels Methylmetacrylatkleber getestet.
VYSLONZIL (85) und OSTERWALD und SCHNIEDER (58) versuchten als erste mit Klebstoff die Rekonstruktion der unterbrochenen Gehörknöchelchenkette. VYSLONZIL verweist besonders auf die Möglichkeit statt Kunststoff oder Draht insuffizient gewordene Ossicula nach entsprechender Präparation mit der Fräse als Autoplastik zu verwenden.
OSTERWALD und SCHNIEDER verweisen auf die vielfachen mechanischen Belastungen neugeschaffener Kontakte beim Aufbau einer defekten Gehörknöchelchenkette infolge Mittelohrsekretion, Lufteinblasung durch die Tube und die nie genau vorauszubestimmende endgültige Paukentiefe. Sie empfehlen deshalb die Sicherung der Kontakte einer neuaufgebauten Kette durch einen Klebstoff.
DECHER (14) hat die Acrylpexie (mittels Histoacryl) bei 68 Tympanoplastiken mit guten Ergebnissen durchgeführt.

2.5. Der Gewebekleber Histoacryl (Fa. Braun, Melsungen)

Unter den autopolymerisierenden Klebstoffen gibt es eine chemische Verbindungsklasse, die Körpergewebe miteinander verkleben kann: Die 2-Cyanoacrylate.
Das Butyl-2-Cyanoacrylat stellt dabei den besten Kompromiß zwischen den verschiedenen, teilweise kontroversen Forderungen dar.
Der Klebstoff ist gewebeverträglich, nicht karzinogen und unschädlich. Er ist resorbierbar und behindert die natürlichen biologischen Vorgänge bei der Wundheilung nicht. Die mechanische Verbindung der Gewebeteile muß fest sein.
Je besser ein Klebstoff gewebeverträglich ist, d.h. je weniger er eine chronische Gewebeirritation hervorruft, um so schlechter sind seine Klebeeigenschaften, Butyl-2-Cyanoacrylat ist im auspolymerisierten Zustand weniger gewebeirritierend als Cyanoacrylate mit kürzeren

Seitenketten und klebt besser als Cyanoacrylate mit längerer Seitenkette, welche aber noch gewebefreundlicher sind.

Butyl-2-Cyanoacrylat 

Die Gewebeirritation entspricht einer geringen chronischen Entzündungsreaktion, solange der Klebstoff noch nicht abgebaut ist. Die Karzinogenität am Menschen ist nicht zu befürchten. Durch die Blaufärbung des Gewebeklebers Histoacryl blau ist es möglich, die applizierten Mengen im Gewebe genau zu erkennen und besser zu dosieren.

Der Farbstoff ist physiologisch unbedenklich und wird abgebaut. Die Polymerisationszeit kann den verschiedenen Indikationsgebieten angepaßt werden.

Bei der Polymerisation wird durch Anwesenheit eines Anions die bestehende, sehr labile Doppelbindung aufgespalten. Dadurch kommt es durch Aneinanderlagerung der einzelnen Molekülgruppen zu langen Polymerisationsketten. Dieser anionische Reaktionsmechanismus wird durch alle Verbindungen mit freien Elektronenpaaren induziert. Da in der Luft und im Gewebe ständig Wasser und weitere Verbindungen mit freien Elektronenpaaren vorhanden sind, erübrigt sich der Zusatz spezieller Katalysatoren.

Das Klebstoffmonomer verbindet sich mit Proteinstrukturen. Das direkt in Kontakt mit dem Kleber gekommene Gewebe unterliegt daher toxischen Einwirkungen. Deshalb sollte Histoacryl nicht in die Gegend des Zentralnervensystems und des Blutgefäßsystems kommen.

Lagerung

Histoacryl blau soll im Kühlschrank oder in der Gefriertruhe gelagert werden. Erwartet man eine normale Polymerisationszeit (zwischen 10 und 30 Sekunden), so muß der Kleber eine Stunde vor der Operation

aus dem Kühlschrank genommen werden. Eine längere Polymerisationszeit erreicht man, wenn der Kleber sofort aus dem Kühlschrank verwendet wird.

Anwendung
Histoacryl wird in kleinen Kunststoffampullen geliefert. Die auf der Ampulle befindliche Kunststoffkapillare dient zum Auftragen des Klebstoffes.

2.5.1. Nachteile des Klebstoffes

KASTENBAUER (39) stellte bei tierexperimentellen Untersuchungen fest, daß durch den Gewebekleber eine erhebliche Traumatisierung des Knorpelgewebes eintritt mit postoperativer Wundheilungsstörung in zahlreichen Fällen.

Bei dem exothermen Polymerisationsvorgang des Histoacryls wird in Abhängigkeit von der polymerisierenden Menge und ihrer Polymerisationsgeschwindigkeit Wärme frei.
Diese Temperaturen bewegen sich je nach der applizierten Menge an Klebstoff zwischen + 40° C und über + 80° C (Braun 1971). Die daraus resultierende akute Gewebeschädigung mit der Nekrotisierung der betroffenen Knorpelpartien muß neben dem Verlust von extrazellulärem Wasser eben dieser Wärmefreisetzung zugeschrieben werden (COOVER et al. (11), WOODWARD et al. (89, 90)).
Neben dieser primären, akuten Gewebeschädigung muß mit einer persistierenden Schädigung des Knorpelgewebes gerechnet werden, die mit dem Abbau des Polymerisates zusammenhängt (LICK et al. (52, 53, 54)).
Dabei sind wahrscheinlich die während der Frühphasen der Wundheilung mit dem Abbau der Cyanoacrylatsubstanz kontinuierlich freigesetzten CN-Gruppen für die protrahierte Traumatisierung des Gewebes verantwortlich zu machen (WOODWARD et al. (89, 90)).

Über welche Stufen und in welcher Form der Abbau des Polymerisates vor sich geht, ist erst zum Teil geklärt, und teils noch hypothetisch; daß jedoch ein Abbau stattfindet, ist sicher (HEISS (35)).

Ein Teil dieser oben angeführten Untersuchungsergebnisse basiert zwar noch auf Arbeiten mit Methyl-2-Cyanoacrylat, aber auch nach der Substitution der Methylgruppe durch Butyl und der dadurch erreichten Reduzierung der wahrscheinlich toxisch wirkenden Cyanogruppen blieb ein bestimmter Grad an Histotoxizität bestehen (HEISS (35), HÄRING (31)).
Der Klebstoff hat durch seine hohe Polymerisationstemperatur eine gewisse Histotoxizität
Das Histoacryl wird wahrscheinlich entweder durch Phagozytose oder durch enzymatische Aufspaltung abgebaut.
Phagozytose durch Fremdkörperriesenzellen, wie später in unserer Arbeit festgestellt wurde.
Knöchernes Gewebe (z.B. Amboßkörper) wird durch den exothermen Vorgang weniger geschädigt als knorpeliges.
Diese Tatsache beruht wahrscheinlich auf dem unterschiedlichen Verlust von extrazellulärem Wasser (KASTENBAUER (42)).

GRÜNINGER (29) verwandte unter anderem Histoacryl bei tierexperimentellen Versuchen an Kaninchen.
Er wollte mit Hilfe von Reizsubstanzen (Marbagelan, Tris-HCl-Puffer, Histoacryl) auf das Plattenepithel des äußeren Gehörganges und des Trommelfells eine Cholesteatomentstehung provozieren.
Bei seinen Ergebnissen erwies sich der Biokleber als besonders hautreizend und geeignet, die Proliferation des Plattenepithels und damit die Bildung von Cholesteatomen anzuregen.
90 % seiner mit Gewebekleber behandelten Tiere zeigten Cholesteatome und in einzelnen Fällen auch Fremdkörperriesenzellen, Granulationsgewebspolster und Nekrose.

GRZIWOK (30) durchtrennte im Mittelohr von Kaninchen das Amboß-Steigbügelgelenk und stellte durch Kleben mit Histoacryl wieder eine Verbindung der Gehörknöchelchen her.
Ihre Ergebnisse ähnelten denen in unserer Arbeit.
Es wurden ebenfalls Entzündungen des Epithels des äußeren Gehörganges mit Zapfenbildung beobachtet.
Die Hälfte der operierten Ohren zeigte Cholesteatome.
Im Bereich der Klebestelle waren starke Bindegewebsneubildung und Fremdkörperriesenzellen zu erkennen.
Auffällig war auch die knorpelige Transformation der Gehörknöchelchen und die starke Arrosion des Facialiskanals.
Durch diese übermäßige Gewebsreaktion auf Klebstoff kommt GRZIWOK zu dem Schluß, daß Histoacryl in der Mittelohrchirurgie keine Anwendung finden kann.

2.5.2. Über den Abbau von Butyl-2-Cyanoacrylat

SAEGER et al. (67) haben bei ihren Versuchen festgestellt, daß es bei Butyl-2-Cyanoacrylat zu starken bindegewebigen Reaktionen kommt.

Sie haben BCA in die Rückenmuskulatur von Meerschweinchen verpflanzt.
Nach 7 Tagen stellten sie eine deutliche Proliferation des umliegenden Bindegewebes fest, die bis zum 65. Tag zunahm. Fremdkörperriesenzellen mit bis zu 20 Kernen und leukozytäre Infiltrate mit vielen eosinophilen Granulozyten wurden sichtbar. Ab dem 16. Tag tauchten zusätzlich Pigmentmakrophagen auf, die bis zum 65. Tag nachweisbar waren.
Vereinzelte Klebstoff beladene Makrophagen waren nach 75 Tagen und später im Gefäßbindegewebe der Muskulatur erkennbar. Nach 240 Tagen war noch ein breiter Saum von Fremdkörperriesenzellen, Histiozyten, Fibrozyten und Lymphozyten, der von Muskulatur unscharf begrenzt war, anzutreffen.

VESTERHAUGE et al. (84) haben kleine Mengen Histoacryl in die Mittelohren von Meerschweinchen appliziert.
Im Anfangsstadium war eine teilweise Zerstörung der Schleimhaut und des Periosts des Promontoriums unübersehbar.
Nach 7 - 8 Wochen waren verschiedene Grade von Knochenzerstörung und Entzündungen nachweisbar.
Anschließend dominierten Wiederaufbauprozesse.
Der Klebstoff wird, von Riesenzellen und Bindegewebe umgeben, wiedergefunden. Diesen sah man sogar noch nach 19 Wochen. Eine Zerstörung des Innenohres war aber nicht zu beobachten. VESTERHAUGE et al. kamen dann zu dem Ergebnis, daß die Verwendung des Gewebeklebers Histoacryl im Mittelohr, wenn er in kleinen Mengen und dünnen Schichten appliziert wird, durchaus vertretbar ist.

2.5.3. Forderungen an den Klebstoff

(nach HEISS (35))

1. Große Klebekraft bei guter Elastizität
2. Schnelle Polymerisation, auch im feuchten Milieu, ohne Volumenänderung
3. Geringe Toxizität, besser völlige Reizlosigkeit in den verschiedenen Gewebearten
4. Rasche, innerhalb von Sekunden erfolgende Erhärtung
5. Keine karzinogenen Eigenschaften
6. Langsame Resorption während oder nach Abschluß einer ungestörten Wundheilung
7. Gute Sterilisationsmöglichkeiten
8. Einfache Handhabung

2.5.4. Indikationen des Klebstoffes

1. Hautverschluß (keine sichtbaren Stichkanäle etc.)
2. Organ-, Thoraxchirurgie (DAMMANN (13))
3. Bauchchirurgie (HÄRING (31))
4. Urologie (SIMONS (74))
5. Neurochirurgie
6. Innere Medizin
7. Lungenchirurgie (v. WINDHEIMER (88))
8. Gefäßchirurgie (GOTTLOB et al. (28))
9. Ohrchirurgie

DECHER (14) gibt speziell noch einige Anwendungsmöglichkeiten in der Ohrchirurgie:

1. Pexie eines als Columella präparierten Ossikulums bei fehlendem Stapes
2. Überbrückung eines Defekts des langen Amboßschenkels
3. Re-Fixation des Amboßes nach temporärer Amboßextraktion aus einer intakten Kette (bei bestimmten Cholesteatomen)
4. Fixation eines großen Faszienlappens zur Radikalhöhlenverkleinerung

2.5.5. Zur Klebetechnik

SURJAŃ und BŐDI (79) stellten einige Anmerkungen zur Gewebeklebetechnik.

1. Gewebekleber nur in kleinen Mengen und möglichst punktförmig anwenden.
   Größere Mengen führen zu entzündlichen Reaktionen mit Ernährungsstörungen der Transplantate und zu unerwünschten Verwachsungen.
2. Klebstoffe nicht an die mediale Paukenhöhlenwand oder in die Umgebung der ovalen oder der runden Fenster geben.

3. Trommelfell mit der Columella zu verkleben, ist schädlich und überflüssig.
4. Es ist vorteilhaft die neue Kette zuerst zu verkleben und dann in die Pauke einzubringen.
5. Das Klebemittel soll möglichst schnell verarbeitet werden.
6. Der temporale Faszienlappen und die Knorpelteile sollen erst eingepaßt werden und dann mit Klebstoff fixiert werden.

DECHER (14) zur Klebetechnik:

Histoacryl polymerisiert in 10 Sekunden.
Für die Polymerisation ist ein dünner Film von Gewebeflüssigkeit die Voraussetzung.
Zu viel Flüssigkeit führt aber zur Unwirksamkeit.
Daher muß das Operationsgebiet möglichst blutleer sein.
Als Basis hierfür verwendet DECHER Neuroleptanalgesie mit zusätzlicher Lokalanästhesie unter Adrenalinzusatz, bei Bedarf Blutdrucksenkung mittels Arfonad, sowie reine Lokalanästhesie.
Gegebenenfalls verwendet er noch reichlich parenteral Hämostyptica wie Epsilon-Amino-Capronsäure oder Anvitoff.

3. EIGENE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Zur technischen Durchführung

3.1.1. Versuchstiere

Die Tierexperimente wurden an Kaninchen durchgeführt. Das Kaninchemittelohr bietet günstige Voraussetzungen für Transplantationsversuche.
Es ist operativ gut zugänglich und gestattet das mühelose Einpflanzen von Transplantaten.
Zur vorliegenden Untersuchung wurden 15 Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 4 - 6 kg verwendet.
Während der Versuchsdauer wurden sie mit dem üblichen Mischfutter und Wasser ernährt.
Bei 12 Tieren wurden beide Mittelohren, bei den restlichen 3 Tieren nur ein Ohr operiert.
Von den 15 Tieren blieben jeweils 5 Tiere 1 Monat, 2 Monate und 4 Monate sitzen bis zur Tötung.

3.1.2. Narkosetechnik

Die Narkose wurde mit Hexobarbital (Evipan^{R}) (15-20 mg/kg Körpergewicht) in die laterale Ohrlöffelvene eingeleitet und mit einer Äthertropfnarkose während der Operation wurde eine ausreichende Narkosetiefe erreicht.
In das Operationsgebiet wurde zusätzlich eine Lokalanästhesie (Xylocain^{R} 1%/Adrenalin 1:250.000) gesetzt.

3.1.3. Operationstechnik

Das Operationsfeld wurde vom Ohrlöffelansatz bis nahe an das Auge rasiert und mit Alkohol wurde die Haut gesäubert. Während des Eingriffes lag das Tier in Seitenlage.
Es wurde ein ca. 3 - 4 cm langer Hautschnitt längs zur Ohrlöffelachse gemacht. Der Schnitt lag am vorher getasteten Übergang des knorpeligen zum knöchernen Anteils des äußeren Gehörganges.
Die bedeckenden Muskelschichten wurden meist stumpf zur Seite geschoben. In diesem Bereich wurde der Gehörgang präpariert und möglichst dicht am Trommelfell durch einen bogenförmigen Schnitt eröffnet. Trommelfell und Mittelohr, die wegen einer 30° Abknickung des Gehörganges schräg zur direkten Achse stehen, sind gut einzusehen.
Unter dem Mikroskop wurde dann ein sogenannter tympanomeataler Lappen aus Gehörgangshaut und Trommelfell gebildet, um einen günstigen Einblick in die Paukenhöhle zu erhalten.
Ein ca. 5 x 1,5 x 1 mm großer Knorpelspan wurde aus der Gehörgangswand entnommen und so in die Paukenhöhle gelegt, daß er zwischen Hammer und Steigbügel zu liegen kam.
Das autologe Knorpelgewebe wurde dann zwischen den beiden Gehörknöchelchen mit dem Gewebekleber Histoacryl befestigt. Dabei wurde ein winziger Tropfen des Histoacryls aus der Kunststoffampulle zwischen die beiden Klebestellen gebracht. Zur Schließung der Paukenhöhle wurde das Trommelfell zurückgeklappt und teilweise eine Trommelfelldeckung mit autologem Knorpel durchgeführt.
Ein Stück Gelitaschwamm mit Rolitetracyclin (Reverin^{R}) wurde in den äußeren Gehörgang gebracht.
Darauf folgte die Naht des äußeren Gehörgangs, der Muskelschicht und der Haut mit Catgut.
Zur Infektionsprophylaxe wurde vor jeder Naht Nebacetin^{R}- Puder in die Wunde gegeben.
Von einer postoperativen Antibiotikagabe wurde abgesehen.

3.1.4. Anmerkung zum Knorpeltransplantat

Die Transplantate wurden als rechteckiges Stück aus dem knorpeligen Gehörgang herausgeschnitten.
Die Dicke der Transplantate war also gleich der Wandstärke des Gehörganges. Somit wurde bei jedem Transplantat auf zwei Flächen, der Innen- und Außenseite des Gehörganges, das Perichondrium erhalten. Anhaftendes Bindegewebe wurde nach Möglichkeit entfernt.

3.1.5. Histologische Technik

Nach Tötung und Dekapitierung der Tiere wurde das Schläfenbein entnommen und so zugeschnitten, daß Bulla und Gehörgang einen Block bildeten.
Die Präparate wurden in 5% iger Formalinlösung fixiert und in Titriplex-Lösung (AeDTA: Äthylendiamintetraessigsäure-Dinatriumsalz) durch Ionenaustausch entkalkt.
Die Entwässerung erfolgte anschließend nacheinander in der aufsteigenden Alkoholreihe (jeweils 10 - 12 Stunden), Methylbenzoat (1 - 2 Stunden) und Benzol (15 Minuten).
Das Präparat wurde dann in Paraplast eingebettet und in einer Schnittstärke von 5 µ geschnitten.
Von jedem Präparat wurden 30 Schnitte angefertigt und zwar in 6 - 8 Stufen.

Folgende Färbungen wurden durchgeführt:

a) HE-Hämatoxylin-Eosin
b) Trichrom nach MASSON

Von den insgesamt 30 Kaninchenohren, von denen Schnitte angefertigt wurden, war 1 Präparat nicht auswertbar. Bei 3 Ohren wurde keine Operation vorgenommen.

3.2. Ergebnisse der autologen Knorpeltransplantationen mit Histoacryl

Untersucht man die Präparate auf verschiedene Veränderungen, die durch die Operationstechnik, das autologe Knorpeltransplantat oder den Gewebekleber Histoacryl hervorgerufen werden, so läßt sich folgendes feststellen.

Auffallend ist, daß nahezu alle Präparate eine mehr oder weniger starke Bindegewebsproliferation im Operationsgebiet und der Umgebung zeigen, und zwar gleichgültig, ob es sich um 1,2 oder 4-Monatstiere handelt.
Sehr starke bis mäßige Bindegewebsbildung findet man im Operationsgebiet, auch das Transplantat ist in der Mehrzahl von einer starken bis mäßigen Bindegewebsschicht umgeben. Bei dem Granulationsgewebe handelt es sich zumeist um straffes Gewebe, das teils sehr zellreich ist.
Lockeres Granulationsgewebe kommt nur selten vor.

Wichtig ist auch die Entstehung von Cholesteatomen, die mit der Verdickung des Epithels und supepithelialen Gewebes des äußeren Gehörganges zusammenhängt.
Es läßt sich zumeist eine mittelgradige Schleimhautverdickung mit Zapfenbildung, Ausbildung von Epithelsträngen in die Submucosa, herausfinden.
13 Präparate zeigen Cholesteatome im äußeren Gehörgang.
In 2 Fällen kann man Cholesteatome im Operationsgebiet beobachten und auf einem Präparat sieht man ein Cholesteatom zwischen den beiden Stapesschenkeln in Schleim eingebettet. Die Cholesteatome lassen sich häufiger bei den 2 und 4 Monate alten Kaninchen beobachten.

Das Trommelfell ist fast immer leicht oder etwas stärker verdickt.
Die vorliegenden Untersuchungen sollen zeigen inwieweit es zu Veränderungen an den in das Mittelohr transplantierten Knorpelstücken durch den Gewebekleber Histoacryl kommt.

Außer 2 Ohren zeigen alle unterschiedlich starke Gewebsreaktionen mit Fremdkörperriesenzellen. Ihre Zahl schwankt.
Sie liegen in der Nähe der Klebestelle zwischen Knorpeltransplantat und Gehörknöchelchen.
Gelegentlich zeigen sie ein grob granuliertes blasiges Zytoplasma und in den Vesikeln graubraune oder rostigfarbene Massen, die wahrscheinlich Reste des Klebstoffes darstellen.

Die das Mittelohr begrenzenden Knochenwände lassen Knochenarrosionen vor allem am Facialiskanal, gelegentlich am Recessus epitympanicus und in 2 Fällen am Promontorium erkennen.

Die ersten Abbauvorgänge sind schon 1 Monat nach der Transplantation vorhanden.
Auffällig stark sind die Arrosionen am Stapes, Hammer, teilweise auch am Amboß. In 2 Fällen erscheint der Stapes völlig aufgelöst, in 3 anderen Fällen sind Teile der 3 Gehörknöchelchen defekt.

Die autologen Knorpeltransplantate scheinen teilweise devital zu sein. Beinahe alle Knorpeltransplantate weisen erhebliche Umbauvorgänge auf, nämlich eine grobblasige Beschaffenheit im Zentrum und eine fasrige Umwandlung in den Außenbezirken.
Bei 3 Transplantaten hat eine Bindegewebseinsprossung als Ersatz für zuvor resorbierten Knorpel stattgefunden.
In 6 weiteren Präparaten löst sich der transplantierte autologe Knorpel als Folge einer fortschreitenden Nekrobiose auf. Diese Befunde sind nach 1, 2 und 4 Monaten nachweisbar. Ein bemerkenswerter Befund ist an 3 Knorpeltransplantaten 2 und 4 Monate nach der Operation festzustellen.
Der Knorpel zeigt an umschriebener Stelle einen Ersatz durch Knochengewebe. An die Stelle zuvor abgebauten resorbierten Knorpels ist also Knochengewebe getreten.
In einem Falle wurde statt eines Knorpeltransplantates ein Knochenstückchen übertragen.
Es zeigt ebenfalls erhebliche Abbauvorgänge.

In der Umgebung der Resorptionsherde werden neugebildete vitale Knochenareale beobachtet.

Nahezu die Hälfte der operierten Mittelohren lassen unterschiedlich reichliche Massen an Transudat in der Kaninchenbulla erkennen.

Ohne daß Zeichen einer allgemeinen Otitis media vorliegen, besteht bei 2/3 der Versuchstiere eine Verbreiterung der Mittelohrschleimhaut und des subepithelialen Bindegewebes.

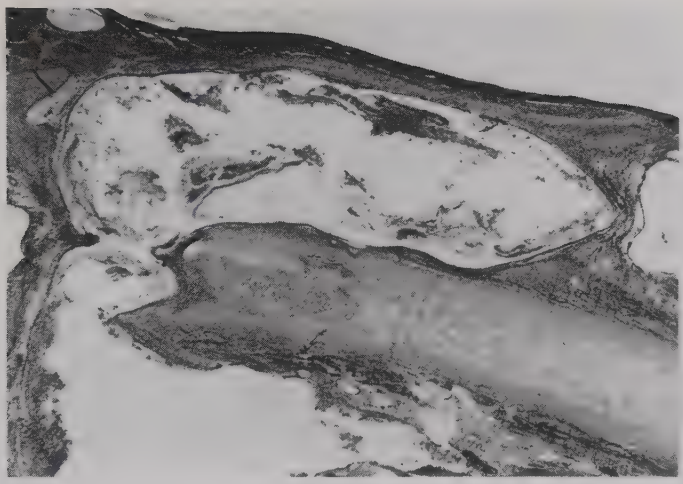
Desgleichen sind an den benachbarten Innenohrräumen Veränderungen zu finden, nämlich Epithelproliferationen und Zellvermehrungen in der Submucosa.
Diese Reaktionen sind 4 Monate nach der Operation nur noch spärlich vorhanden.

3.2.1. Tabelle

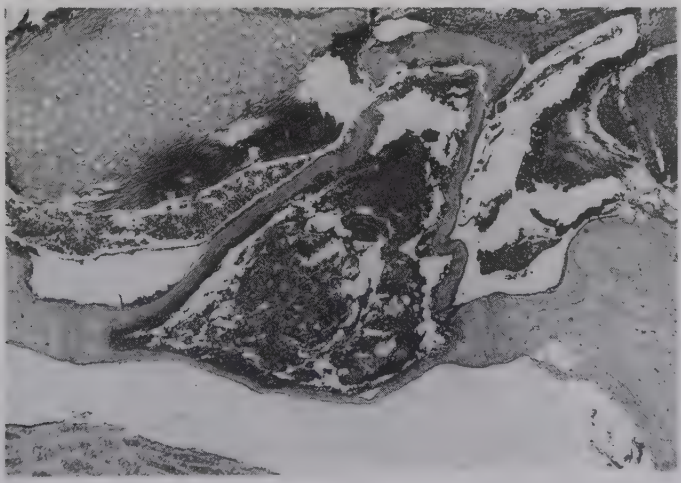
Kaninchenohren		8	9	9
Verweildauer:		1 Monat	2 Monate	4 Monate
äuß. Gehörgang	stark		1	
Epithel, Supepithel				
verdickt	mäßig	6	3	gering 1
Epithelverdickung	stark	2	1	2
und Zapfenbildung	mäßig		4	6
Cholesteatome	äuß. Gg.	3	4	5
	OP-Geb.		2	1
	GK		1	
Trommelfell	zart	4	4	2
	verdickt	4	4	7
Bindegewebs-	stark	5	5	7
proliferation	mäßig	2	3	1
im OP-Gebiet	wenig	1	1	1
um Transplantat	stark	3	3	2
	mäßig		1	3
	wenig	1		2
	kein	1		
Riesenzellen	viel	2	2	2
	mäßig	2	4	1
	wenig	2	2	4
	keine	1		
	mit Granula	2	1	3

Kaninchenohren	8	9	9
Verweildauer:	1 Monat	2 Monate	4 Monate
Knochenarrosion:			
Facialiskanal	7	6	9
Rec. epitymp.	1	3	1
Promontorium	1		1
Gehörknöchelchen			
Resorption und Arrosion	6	6	6
Umbauvorgänge		2	1
Auflösung	2		
Transplantat			
innen: blasig	2	5	6
außen: fasrig			
nekrotisch (in Auflösung)	3	1	1
Resorption	4	3	1
Verknöcherungskerne		1	2
B.g.einsprossung		1	1
nicht sichtbar	2	3	1
Mittelohrschleimhaut			
zart	2	4	
verdickt	5	3	5
restl. Mittelohr			
reizlos	1	3	8
seröse Entzündung	5	5	
Supepithel verdickt	2	1	1

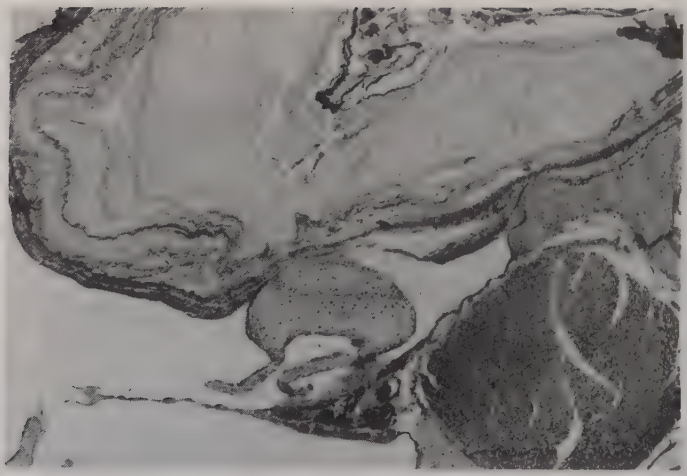
Kaninchenohren	8	9	9
Verweildauer:	1 Monat	2 Monate	4 Monate
Innenohr unauffällig	1	2	4
nicht zu beurteilen	1	1	3
Zellvermehrung	1	3	1
verdicktes Epithel	3	1	
stärk. Veränd.	2		
Seröse Massen im MO	4	6	2
Erythrozyten im MO	5	8	7



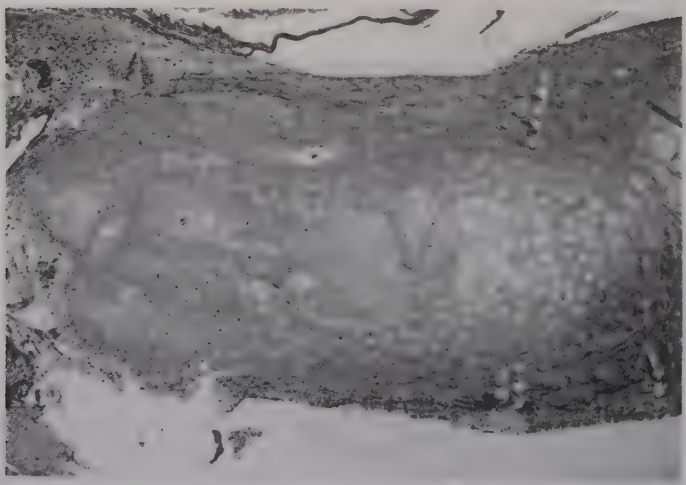
Autologes Knorpeltransplantat von Granulationsgewebe umgeben. Umschriebene Verknöcherung des Transplantates.
Verweildauer: 4 Monate, HE, 100-fach



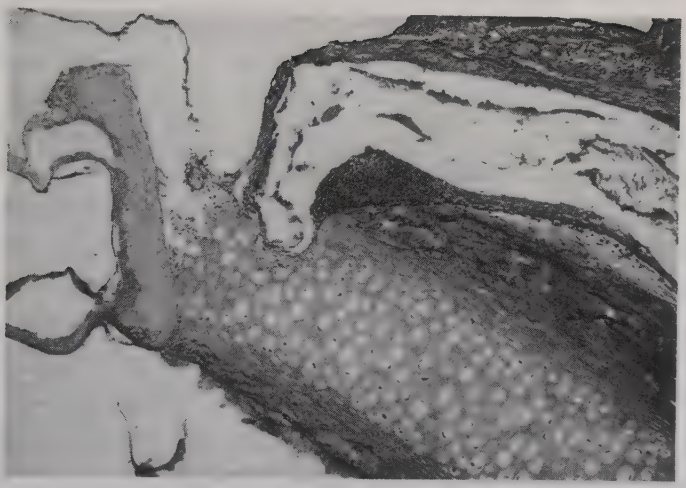
Arrosion von Knorpeltransplantat, Stapeskopf und Facialiskanal. Granulationsgewebe zwischen Stapesschenkeln.
Verweildauer: 1 Monat, HE, 100-fach



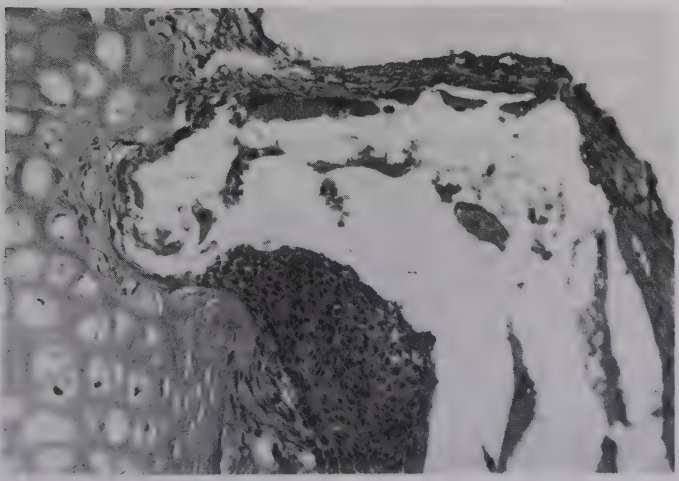
Cholesteatom zwischen Facialiskanl und Stapes.
Verweildauer: 4 Monate, HE, 100-fach



Deutliche Verknöcherungszentren im Knorpeltransplantat. Transplantat von Bindegewebsmantel umgeben.
An Klebestelle: Fremdkörperriesenzellen
Verweildauer: 4 Monate, HE, 160-fach



Umschriebene Arrosion von Knorpeltransplantat an Klebestelle. Transplantat von Bindegewebsmantel umgeben.
Verweildauer: 1 Monat, HE, 160-fach



Zahlreiche Fremdkörperriesenzellen in Umgebung der Klebestelle.
Verweildauer: 1 Monat, HE, 300-fach

3.3. Diskussion der Ergebnisse

Wie schon im ersten Teil der Arbeit erwähnt, spricht sich ein Teil der Mittelohrchirurgen für die Anwendung von Knorpelgewebe zur Überbrückung von Gehörknöchelchendefekten aus.
PFALTZ et al. (61) weisen auf die Anspruchslosigkeit des Knorpelgewebes hin, UTECH (81, 82) auf die gute Einheilungstendenz und HARRIS (33), PFALTZ (62) u. a. auf die erhaltene Vitalität.
GERLACH (26), BANDTLOW (3) und AUSTIN (2) weisen dagegen auf den möglichen Zerfall und Resorptionsvorgänge an den Transplantaten hin.
EITEL (20) hat in seinen tierexperimentellen Untersuchungen herausgefunden, daß die autologen Knorpeltransplantate intensiven Umbau- und Resorptionsvorgängen unterliegen, allerdings ausgedehnte Areale offenbar ihre Vitalität behalten.

Wird Knorpel als Gehörknöchelchenersatz verwendet, so wird dieses Transplantat nicht in einem Gewebsverband eingepflanzt, sondern zwischen 2 kleinen Kontaktflächen fixiert.
Da Knorpelgewebe durch Diffusion von außen her ernährt werden muß, ist die Nährstoffzufuhr eingeschränkt. Obwohl die Knorpelspäne von gefäßführendem Bindegewebe umwachsen werden, reicht diese Kontaktfläche für die Ernährung nicht aus, so daß die Transplantate starke Umbauvorgänge zeigen, nämlich grobblasige Veränderungen im Zentrum und eine fasrige Beschaffenheit an den Außenflächen.
Außerdem sind an den Transplantaten Zeichen der Resorption und der Nekrose vorhanden.

Diese Befunde zeigen, daß trotz der bradytrophen Stoffwechsellage des Knorpelgewebes die durch die Transplantation veränderten Ernährungsbedingungen zum Erhalt des Spanes nicht ausreichen.

Es ist unklar, warum nach der Einsprossung von Gefäßen keine Knorpelneubildung, sondern gelegentlich eine Osteoneogenese beobachtet wird. Offenbar neigen die aus dem perivaskulärem Bindegewebe sich

entwickelten Mesenchymzellen eher zur Umwandlung in Osteoblasten als zur Umwandlung in Chondroblasten.

Die in unseren Tierexperimenten beobachteten Ergebnisse stimmen weitgehend mit denen anderer Untersucher (20, 29, 30) überein.

Durch die Applikation von Histoacryl findet man nicht nur lebhafte Bindegewebsproliferationen, sondern auch zahlreiche Fremdkörperriesenzellen.
Sie nehmen einen Teil des Klebstoffes auf, wie eingeschlossene rostbraune Partikel vermuten lassen.
Der Kleber ruft Reaktionen an der Mittelohrschleimhaut hervor, zusätzlich auch Veränderungen am Epithel des Innenohres und an der Wandauskleidung des äußeren Gehörganges mit Anreiz zur Bildung von Cholesteatomen.

Weiterhin sind Knochenarrosionen am Facialiskanal und Promontorium als zusätzliche Reaktionen auf den Gewebekleber zu erkennen.

Infolge dieser Reaktionen wird die Einheilung der Transplantate erschwert.
Wir halten es für wahrscheinlich, daß infolge des exothermen Polymerisationsvorganges im Klebstoff mit Entwicklung hoher Temperaturen eine akute Gewebsschädigung mit Nekrose umschriebener Knorpelareale eintritt.

Wie bereits erwähnt, beschränken sich diese Vorgänge nicht nur auf das Transplantat, sondern verursachen Arrosionen und Umbauvorgänge an den benachbarten Gehörknöchelchen und Knochenwänden der Bulla.

Die ungünstigen Veränderungen am Knorpelgewebe, am angrenzenden Knochen und der Schleimhaut sowie die große Zahl von Riesenzellen mit den aufgenommenen Klebstoffpartikeln sowie die serösen Transudate im Mittelohr zeigen deutlich, daß der Gewebekleber in der Mittelohrchirurgie keine Anwendung finden sollte, auch nicht in kleinen Mengen wie VESTERHAUGE et al. (84) und SURJÁŃ et al. (79) meinen.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über tierexperimentelle Untersuchungen an 15 Kaninchen berichtet.
Bei diesen Tieren werden autologe Knorpelspäne ins Mittelohr mit Hilfe eines Gewebeklebers transplantiert.
Die histologische Auswertung nach 1 bis 4 Monaten ergibt folgende Ergebnisse:

Der Klebstoff Histoacryl ist noch nach 4 Monaten teilweise sichtbar und nicht vollständig resorbiert, wie die zahlreichen Riesenzellen erkennen lassen.

Der Gewebekleber hat starke Umbauvorgänge an den Gehörknöchelchen, den Transplantaten und den benachbarten Knochenwänden hervorgerufen.

Knochenarrosionen, seröse Entzündungen der Mittelohrschleimhaut, die Verdickung des Epithels des äußeren Gehörganges, die starke Bindegewebsproliferation im Operationsgebiet und in der Umgebung des Transplantates lassen eine dauerhafte Wiederherstellung einer defekten Schalleitungskette mit einem autologen Knorpeltransplantat bei gleichzeitiger Anwendung eines Klebstoffes nicht sinnvoll erscheinen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABOULKER, P. et STERKERS, J.M.:
Réparations osseuses ou cartilagineuses de la transmission dans les tympanoplasties
Ann. Oto-laryng. (Paris) 84, 788-794 (1967)

2. AUSTIN, D.F.:
Ossicular Reconstruction
Acta Oto-rhino-laryng. belg. 24, 86-94 (1970)

3. BANDTLOW, O.:
Fenestration im ovalen Fenster bei Mittelohrmißbildungen
Z. Laryng. Rhinol. 49, 230-236 (1970)

4. BERGER, F.:
Schalldrucktransformation mittels kombinierter Knochenpolyäthylenprothesen
HNO 17, 214-215 (1969)

5. BERTHOLD, E.:
Über Myringoplastik
Wiener med. Blatt 1, 627 (1878) 2

6. BETOW, K.:
Transplantation von Trommelfell und Gehörknöchelchenkette; klinische Erfahrungen bei der Verwendung von Homoiotransplantaten bei der Tympanoplastik
1. Auflage Berlin, Walter de Gruyter und Co (1970)

7. BETOW, K.:
Unsere Erfahrungen bei der Wiederherstellung der Gehörknöchelchenkette
Z. Laryng. Rhinol. 47, 730 - 733 (1968)

8. BROCKMANN, S.J.:
Problems of tympanoplastic surgery
Eye, Ear, Nose Thr. Monthly 42, 35-38 (1963)

9. CENCI, N.: Considerazoni di tecnica operatoria e résultate funzionali nelle timpano-plastiche
Ann. Laryng. (Torius) 70, 121 (1975)

10. CONTZEN, H.:
Der derzeitige Stand der Gewebevereinigung durch klebende Autopolymerisate
Mels. Med. Mitt. 42, 7-10 (1968)

11. COOVER, H.W., JOYNER, F.B., SHEURER, N.H., WICKER, T.H.: Chemistry and performance of cyano-acrylate adhesives
J. Soc. plast. Engl. 15, 413 (1959)

12. CZARNECKI, H.:
Erfahrungen mit Gewebeklebern bei der Tympanoplastik und bei Nasenkorrekturen
Mschr. Ohrheilk. Wien 108, 85-86 (1974) 2

13. DAMMANN, F.:
Gewebekleber in der Unfallchirurgie
Med. Mitt. (Mels.) Band 42, Heft 110, 75-78 (1968)

14. DECHER, H.:
Die Acrylatpexie bei der Tympanoplastik
HNO 19, 239 (1971)

15. DECROIX ET DEGUINE:
Le problème de la réparation de la chaine ossiculaire
Ann. Oto-laryng. (Paris) 83, 335-346 (1966)

16. DIETZEL, K.:
Mikrochirurgische Versorgung einer traumatischen Amboß-Steigbügelfixation (Film)
Arch. Ohr-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 185, 845-846 (1965)

17. DUNCAN, R.B.:
Cartilage grafting in stapes surgery Repart of two cases
N.Z. med. J. 61, 278-280 (1962)

18. DUNCAN, R.B.:
Cartilage technique and restoration of stapedius muscle; new methods in stapedectomy
Arch. Otolaryng. (Chicago) 78, 39-46 (1963)

19. DUTTON, J.:
Acrylic investment of intracranial aneurysms
Brit. med. J. 597 (1959) 2

20. EITEL, W.: Tierexperimentelle Untersuchung zur Verwendung von autologem und frischem, homoiologem Knorpeltransplantat im Mittelohr von Kaninchen
Dissertation aus HNO-Klinik Tübingen (1975)

21. ELPERN, B.S. and ELBROND, O.:
Restoration of ossicular continuity with methyl-methacrylate
Arch. Otolaryng. 84, 320 (1966)

22. FARRIOR, J.B.:
Principles of surgery in tympanoplasty and mastoidectomy; postauricular external myringoplasty
Laryngoscope 76, 816-841 (1966)

23. FUJIWARE, K., ASAHI, N. and KONDO, Y.:
Reconstruction of the ossicular chain by the use of tissue adhesives
Otolaryng. Fukuoka 12, 108 (1966)

24. GERHARDT, H.-J.:
Zur enauralen Tympanoplastik bei fehlendem Amboß
Z. Laryng. Rhinol. 43, 491-494 (1965)

25. GERLACH, H.:
Die Verwendung von lyophilisierter Dura und Histoacrylgewebekleber bei der Rekonstruktion der hinteren Gehörgangswand
Org. HNO, Band 19, Heft 7, (1971)

26. GERLACH, H.:
Probleme der Stapeschirurgie (Film)
Mschr. Ohrenheilk. 100, 364-366 (1966)

27. GOODHILL, V.:
Tragal perichondrium and cartilage in tympanoplasty
Arch. Otolaryng. (Chicago) 85, 480-491 (1967)

28. GOTTLOB, R. und BLÜMEL, G.:
Gewebekleber in der Gefäßchirurgie
Med. Mitt. (Mels.) Band 42, Heft 110, 79-86 (1968)

29. GRÜNINGER, G.:
Über den Einfluß von Reizsubstanzen auf das Plattenepithel des äußeren Gehörganges und des Trommelfells beim Kaninchen
Diss. HNO- Klinik Tübingen (1977)

30. GRZIWCK, R.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Anwendung des Gewebeklebers Histoacryl bei Gehörknöchelchenoperationen
Diss. HNO-Klinik Tübingen (1978)

31. HÄRING, R.:
Gewebekleber in der Thorax- und Bauchchirurgie
Med. Mitt. (Mels.) Band 42, Heft 110, 29-38 (1968)

32. HÄRING, R.:
Klebstoff als Nahtersatz in der Chirurgie
Fortschr. Med. 86, 179 (1968)

33. HARRIS, J. and GOODHILL, V.:
Functional viability of tragal cartilage autografts in tympanic surgery
Laryngoscope 77, 1197-1203 (1967)

34. HEERMANN, H.:
Polyäthylenbindegewebscolumella bei Tympanoplastiken und Stapesplastiken
Z. Laryng. Rhinol. 40. 531-532 (1961)

35. HEISS, W.H.:
Gewebeklebstoffe, Applikation, Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten
Mels. Med. Mitt. 42, 11 (1968)

36. JANSEN, C.:
Stapesersatz durch Knorpel
Acta Oto-laryng. (Stockholm) 54, 262-270 (1962)

37. JANSEN, C.:
Cartilage-tympanoplasty
Laryngoscope 73, 1288-1302 (1963)

38. JANSEN, C.:
Homo- und heterologes Gewebe bei der Tympanoplastik
Vortrag auf der XI. Jahresversammlung der deutschen Gesellschaft für HNO-Heilk., Kopf- und Halschirurgie
Ref. Zbl. HNO-HK. 99, 413 (1969)

39. KASTENBAUER, E.R.:
Zur Frage der Verwendbarkeit des Gewebeklebers Histoacryl bei rhinoplastischen Eingriffen
Z. Laryng. Rhinol. 52, 240-244 (1973)

40. KASTENBAUER, E.R.:
III. Experimentelle Untersuchungen zur osteogenetischen Leistungsfähigkeit der Paukenhöhle und der Gehörknöchelchen nach ihrer orthotopen und heterotopen Transplantation
Arch. klin. exp. Ohr-Nasen- und Kehlkopf-Heilk. 203, 70-80 (1972)

41. KASTENBAUER, E.R.:
II. Die Umbauvorgänge in autogenen und allogenen Gehörknöchelchentransplantaten im Tierexperiment
Arch. klin. exp. Ohr-Nasen- und Kehlkopf-Heilk. 203, 58-69 (1972)

42. KASTENBAUER, E.R.:
Die Anwendung von Gewebekleber Histoacryl bei der Tympanoplastik im Tierexperiment
HNO 21, 214-216 (1973)

43. MCKELZIE, P.:
A trial of adhesives in reconstructive middle-ear surgery
J. Laryng. 83, 1105-1109 (1969)

44. KERR, A.G. and SMYTH, G.D.L.:
Bucrylate as an ossicular adhesives
Arch. Otolaryng. 94, 129 (1971)

45. KÖPPEN, H.:
Mikrochirurgie der Gehörknöchelchenkette
Dtsch. Gesundh.-Wes. 25, 803-807 (1970)

46. KRÜGER, E.:
Die Knorpeltransplantation
Hanser-Verlag, München (1964)

47. KRUMPHOLZ, K.:
Zur Teflon-Wire-Piston-Technik
Mschr. Ohrenheilk. 102, 63-68 (1968)

48. KRUMPHOLZ, K.:
Zur Tympanoplastik mit Erhaltung des Gehörgangs
Mschr. Ohrheilk. Wien 108, (1974) 2

49. LACHER, G.:
Quelques aspects techniques particuliers de la tympanoplastie
Rev. Laryng. 89, 95-101 (1968)
Ref. Zbl. HNO-Hk. 98, 99 (1969)

50. LACHER, G., JAUSSAUD, P., CHASTANG, R., SAUCHEZ-GIL, J.: Les Homogreffes tympano-ossiculaires
Rev. Laryng. V 94, 11-12 (1973)

51. LAMM, H.: Gewebekleber - Verwendungsmöglichkeiten in der operativen Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Dtsch. Ges.wesen 27, Heft 28, 1331-1333 (1972)

52. LICK, R.F., BRÜCKNER, W., BECK, O.:
Histomorphologische Untersuchungen zur Heilung von geklebten Wunden im Tierexperiment
I. Die frühen Phasen der Wundheilung
Langenbecks Arch. klin. Chir. 315, 163 (1966)

53. LICK, R.F., BRÜCKNER, W., BECK, O.:
Histomorphologische Untersuchungen zur Heilung von geklebten Wunden im Tierexperiment
II. Spätergebnisse
Langenbecks Arch. klin. Chir. 315, 173 (1966)

54. LICK, R.F., SCHREINER, L., BRÜCKNER, W.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der Wundheilung nach Anwendung von Methyl-2-Cyanoacrylat
Langenbecks Arch. klin. Chir. 313 (1965)
Sitzungsbericht der 82. Tagung der Dt. Ges. f. Chirurgie

55. MEHNKE, S. und ÖZ, M.:
Mittelohrplastiken bei Kontinuitätsunterbrechungen der Gehörknöchelchenkette
Z. Laryng. Rhinol. 43, 617-626 (1964)

56. MEHNKE, S.:
Drahtbrücken zur Wiederherstellung der Schallübertragung im Mittelohr
HNO 12, 278-280 (1964)

57. MIEHLKE, A.:
Probleme bei der Naht der feinsten peripheren Nerven im Bereich der Oto-Laryngologie
Med. Mitt. (Mels.) 42, 71-74 (1968)

58. OSTERWALD, L. und SCHNIEDER, E.-A.:
Die Anwendung von Gewebekleber in der Mikrochirurgie des Ohres
HNO Arzt 18, 115 (1970)

59. PFALTZ, R.:
Technik des Duraverschlusses mit 2-Cyano-Butyl-Acrylat bei Rhinoliquorrhoe oder Otoliquorrhoe
Arch. klin. exp. Ohr-Nasen-Kehlkopf-Hk., Band 196, Heft 2 (1970)

60. PFALTZ, R.:
Anwendung lyophilisierter Dura und Histoacryl bei Liquorfisteln im HNO-Bereich
Med. Mitt. (Mels.) Band 43, Heft 112, 99-102 (1969)

61. PFALTZ, C.R. und MEYER, R.:
Zur Verwendung von Knorpeltransplantaten in der Ohrchirurgie
Pract. Oto-rhino-laryng. 27, 369 (1965)
Ref. Zbl. HNO-Heilk. 91, 427 (1966)

62. PFALTZ, C.R. and PIFFKO, P.:
Substitution of the stapedial arch by free cartilage grafts
Arch. Otolaryng. (Chicago) 87, 29-33 (1968)

63. PLESTER, D.:
Fortschritte in der Mittelohrchirurgie in den letzten 10 Jahren
HNO 18, 33-40 (1970)

64. PLESTER, D.:
Skin and Mucous Membrane Grafts in Middle Ear Surgery
Arch. Otolaryng. 72, 718-721 (1960)

65. PRUVOT, M.:
Le cartilage, matérial de choix en chirugie de l'oreille moyenne
Acta Oto-rhino-laryng. balg. 19, 946-949 (1965)

66. PRUVOT, M.:
Prothèse périchondro-cartilagèneuse après stapédectomie
Acta Oto-rhino-laryng. belg. 23, 429-432 (1969)

67. SAGER, W., PLAGE, J., PFALTZ, R.:
Über den Abbau von verschiedenen biologischen Wundklebern und lyophilisierter Dura im Tierversuch
Z. Laryng. Rhinol. 51, 118-125 (1972)

68. SALEN, B.:
Tympanic membrane grafts of full-thickness skin, fascia and cartilage with its perichondrium
An experimental and clinical investigation
Acta Oto-laryng. (Stockholm) Suppl. 244 (1968)

69. SCHNIEDER, E.-A.:
Experiences with Tissue Adhesives in Middle Ear Operations
Oto-Rhino-Laryng. 34, 227-239 (1972)

70. SCHOBEL, H.:
Bewährte und neue Rekonstruktionsmöglichkeiten des Schalleitungsapparates (mit Film)
Mschr. Ohrhk., Wien 108, 84-85 (1974) 2

71. SHEA, M.C. and GLASSCOCK, M.E.:
III. Tragal cartilage as an ossicular substitute
Arch. Oto-Laryng. (Chicago) 86, 308-317 (1967)

72. SIEDENTOP, K.H. and BROWN, R.C.:
Type III - Polyethylene Columella Tympanoplasty
Arch. Otolaryng. 83, 560-565 (1966)

73. SIEDENTOP, K.H.:
Reconstruction of ossicles by tissue Glue (Histo-acryl) in Dogs
Laryngoscope 84, 1397-1403 (1974)

74. SIMONS, E.:
Gewebekleber in der Urologie
Med. Mitt. (Mels.) Bd. 42, Heft 110 (1968)

75. SMYTH, G.D.L., JONES, J.H. and KERR, A.G.:
Management of ossicular chain defects
J. Laryng. (London) 61, 1325-1335 (1967)

76. SMYTH, G.D.L., ENGLAND, R.M., GIBSON, R. and KERR, A.G.:
The problems of type C tympanoplasty
J. Laryng. (London) 81, 75-78 (1967)

77. STEINBACH, E.:
Autologe Knorpeltransplantate im Mittelohr
Z. Laryng. Rhinol. 51, 361-365 (1972)

78. SULTAN, A.:
Considération sur les tympanoplasties
II. La réconstruction de la chaine ossiculaire
Zbl. HNO Heilk. 99, 547 (1969)

79. SURJÀN, L. und BODI, S.:
Die Verwendung von Gewebeklebern bei Tympano-plastiken
Org. HNO Bd. 19, Heft 7, 201-202 (1971)

80. TOBEK, A.:
Steigbügel verstorbener als Steigbügelersatz bei der Otoskleroseoperation
Z. Laryng. Rhinol. 41, 31-33 (1962)

81. UTECH, H.:
Über die Verwendung von Knorpelgewebe bei der Tympanoplastik und Stapeschirurgie
HNO (Berlin) 9, 232 (1961)

82. UTECH, H.:
Bessere Endhörergebnisse bei der Tympanoplastik durch Veränderungen der Operationstechnik
Z. Laryng-Rhinol. 39, 367 (1960)

83. VENKER, J.:
The restoration of the ossicular-chain by means of cartilage
Oto-rhino-laryng. (Basel) 30, 29-34 (1968)

84. VESTERHAUGE and SORENSEN, H.:
The histological effect of an adhesive in the middle ear
Acta Otolaryng. 76, 431-437 (1973)

85. VYSLONZIL, E.:
Über die Verwendungsmöglichkeit von Klebern bei der Rekonstruktion der unterbrochenen Gehörknöchelchenkette
In Kunststoffe in der Chirurgie (Wiener med. Akademie 1969)

86. WATTSON, D.R. and MAGUDA, T.A.:
Southern med. J. (Birmingham) 58, 844 (1965)

87. WEICHSELBAUMER, W.:
Erfahrungen und Ergebnisse bei der Myringoplastik
HNO (Berlin) 11, 65-70 (1963)

88. VON WINDHEIM, K.:
Anwendung von Klebstoffen in der Lungenchirurgie
Med. Mitt. (Mels.) Bd. 42, Heft 110, 39-48 (1968)

89. WOODWARD, S.C., HERRMANN, J.B., CAMERON, J.L., BRANDES, G., PULASKI, E.J. and LEONARD, F.:
Histotoxity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat
Ann. Surg. 162, 113 (1965)

90. WOODWARD, S.C. and LEONARD, F.:
Histotoxity of cyanoacrylate tissue adhesive
Fed. Proc. 23, 495 (1964)

91. WULLSTEIN, H.:
Funktionelle Operation im Mittelohr mit Hilfe des freien Spaltlappentransplantates
Arch. Ohr-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 161, 422 (1952)

92. WULLSTEIN, H.:
Die Tympanoplastik als gehörverbessernde Operation bei Otitis media chronica und ihre Resultate
Proceedings des V. Int. Kongr.
Oto-rhino-laryng. (Amsterdam) 104 (1953)
Zitat nach Plester (63)

93. ZÖLLNER, F.:

Die Schalleitungsplastiken

Acta Oto-laryng. 44, 370-384 (1954)

Herrn Professor Dr. med. E. Steinbach danke ich für die Überlassung des Themas und für zahlreiche Ratschläge.

Herrn Dr. med. H. Heumann danke ich für seine großzügige Mithilfe.

LEBENSLAUF

Am 9. November 1953 wurde ich, Heiderose R u p p , als Tochter des Herbert Rupp und der Hilde geb. Benzler in Stuttgart-Bad Cannstatt geboren.

Von 1960 - 1964: Grundschule in Ludwigsburg.

Von 1964 - 1966: Realschule in Ludwigsburg.

Von 1966 - 1972: Ernst-Sigle-Gymnasium in Kornwestheim.

Reifeprüfung im März 1972.

Seit Oktober 1972 Zahnmedizinstudium an der Universität in Tübingen.

Vorphysikum im September 1973.

Physikum im April 1975.

Staatsexamen am 16. Dezember 1977.